

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
25 de Octubre de 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 01/79194 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
**C07D 401/12**, 213/61, 213/68

(74) Mandatario: **CARPINTERO LOPEZ, Francisco**; Her-  
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00143

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:  
10 de Abril de 2001 (10.04.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P 200000989 14 de Abril de 2000 (14.04.2000) ES

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):  
**ESTEVE QUIMICA, S.A.** [ES/ES]; Avda. Mare de Deu  
de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): **COPPI,**  
**Laura** [IT/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 12,  
E-08024 Barcelona (ES). **BERENGUER MAIMÓ,**  
**Ramón** [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 12,  
E-08024 Barcelona (ES).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: METHOD FOR OBTAINING DERIVATIVES OF [(PYRIDIL SUBSTITUTED)METHYL]THIO]BENZIMIDAZOL

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE [(PIRIDIL SUSTITUIDO)METIL]TIO]BEN-  
CIMIDAZOL

(57) Abstract: The invention relates to a method for obtaining derivatives of [(pyridil substituted)methyl]thio] benzimidazol (I), wherein R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> independently represent hydrogen, alkyl, alkoxy or fluorinated alkoxy with 1 to 6 carbon atoms; R<sub>2</sub> represents nitro, halogen, alkoxy or halogenated alkoxy with 1 to 6 carbon atoms or a -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>8</sub> group, wherein n is a whole number from 1 to 6 and R<sub>8</sub> represents hydrogen or an alkyl group with 1 to 6 carbon atoms. The method involves the following steps: (a) reacting a methylpyridine N-oxide with a carboxylic acid or sulfonic acid anhydride and (b) reacting the intermediate product formed in step (a) with a corresponding mercaptobenzimidazole. The compounds (I) are useful for synthesizing [(pyridil substituted)methyl]thio] benzimidazol, for instance, omeprazole, lansoprazole, rabeprazole o pantoprazole.

(57) Resumen: El procedimiento para la obtención de derivados de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol (I), donde cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientemente entre sí, es hidrógeno, alquilo, alcoxi o alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, y R<sub>2</sub> es nitro, halógeno, alcoxi o alcoxi halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>8</sub>, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, y R<sub>8</sub> representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, comprende (a) hacer reaccionar un N-óxido de una metilpiridina con un anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico, y (b) hacer reaccionar el intermedio formado en la etapa (a) con un mercaptobencimidazol correspondiente. Los compuestos (I) son útiles para sintetizar derivados de [(piridil sustituido)metil]sulfonil]bencimidazol, como por ejemplo omeprazol, lansoprazol, rabeprazol o pantoprazol.



WO 01/79194 A1

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE  
[[ (PIRIDIL SUSTITUIDO) METIL] TIO] BENCIMIDAZOL

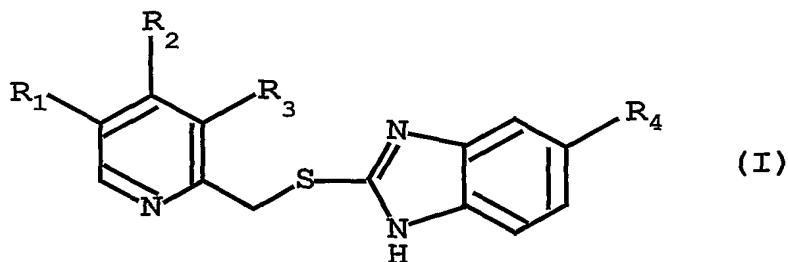
CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con la preparación de derivados de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Algunos derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil] bencimidazol, entre los que se encuentra el omeprazol, 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil] sulfinil]-5-metoxi-1*H*-bencimidazol, el lansoprazol, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol, el rabeprazol, 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol, y el pantoprazol, 5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol, son agentes antiulcerosos útiles para el tratamiento de úlceras gástrica y duodenal, el síndrome de Zollinger-Ellison y la esofagitis por reflujo.

Uno de los intermedios clave en la síntesis de dichos compuestos es el derivado de [[(piridil sustituido)metil]tio] bencimidazol, de fórmula general (I)

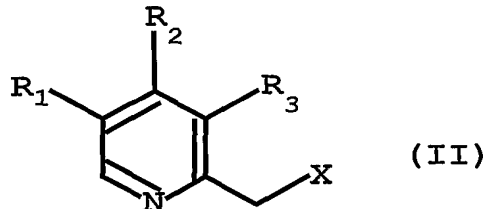


donde

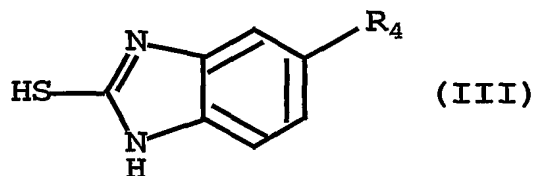
cada uno de  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, y

$R_2$  es un grupo nitro, un halógeno, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo  $-O-(CH_2)_n-OR_8$ , donde  $n$  es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y  $R_8$  representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Aunque se han descrito numerosos procedimientos para la obtención de dichos compuestos de fórmula (I), uno de los más empleados es el que se basa en el acoplamiento de un derivado de la 2-metilpiridina (II)



con el mercaptobencimidazol (III) correspondiente:



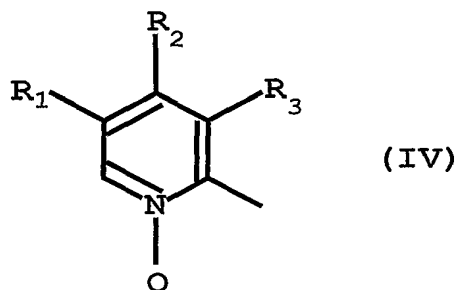
En la literatura se describen compuestos de fórmula (II) en los que  $X$  es halógeno como los intermedios elegidos habitualmente para llevar a cabo esta reacción.

La síntesis de los compuestos de fórmula (II) puede realizarse mediante diversos procedimientos, por ejemplo:

- por medio de una reacción de halogenación radicalaria de la metilpiridina correspondiente [ES 2036948] utilizando como reactivo de cloración ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, etc.;

5        - a partir de la hidroximetilpiridina adecuada, por sustitución del hidroxilo por un halógeno [ES 2036948, EP 174726, ES 2036502] utilizando como reactivo, por ejemplo, cloruro de tionilo;

10       - a partir del N-óxido de la 2-metilpiridina correspondiente, compuesto de fórmula (IV)



15       donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es nitro y R<sub>3</sub> es metilo, utilizando como reactivo un cloruro de alquil o arilsulfonilo, o un cloruro de ácido carboxílico [ES 2060541]; o

20       - a partir del N-óxido de la 2-metilpiridina correspondiente, compuesto de fórmula (IV), en dos etapas, utilizando ácido tricloroisocianúrico y posterior adición de cloruro de azufre [ES 2036948].

25       Todos estos procedimientos presentan inconvenientes importantes:

30       - en general, requieren un elevado número de etapas y, en algún caso, utilizan reactivos fuertemente irritantes, como cloruros de ácido que producen ácido clorhídrico durante el proceso;

      - la utilización de derivados 2-halometilpiridinas

(compuesto de fórmula (II) donde X es halógeno) que provocan, habitualmente, altos niveles de irritación, como, por ejemplo, los derivados 4-nitro y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) de la 2-clorometil-3-metilpiridina y el 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxipiridina; y

- en el caso de partir del compuesto de fórmula (IV) donde R<sub>2</sub> es un grupo nitro, en la preparación de los compuestos de fórmulas (I) y (II) se forman subproductos en los que R<sub>2</sub> es un halógeno, principalmente cloro (pues es el derivado más usado), que en el caso de piridinas poco activadas son muy poco reactivos frente a la sustitución nucleófila en esa posición. Por ejemplo, éste es el caso del omeprazol, donde estos subproductos suponen una impureza difícil de eliminar.

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se enfrenta con el problema de desarrollar un procedimiento alternativo para la síntesis de derivados de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general (I), útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol.

La solución proporcionada por esta invención consiste en un procedimiento en dos etapas, que se realizan consecutivamente, opcionalmente en el mismo medio de reacción, que comprende la reacción del N-óxido de la metilpiridina correspondiente con un anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico, y la reacción del intermedio formado con el mercaptobencimidazol correspondiente.

El procedimiento proporcionado por esta invención

presenta la ventaja competitiva de que disminuye de manera importante las etapas de síntesis, lo que supone un aumento importante del interés industrial, ya que rebaja el coste económico, en relación con la mayoría de los procedimientos descritos, y disminuye el nivel de residuos que se generan.

Por otra parte, los intermedios formados tras la reacción del N-óxido de la metilpiridina correspondiente con el anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico provocan niveles muy inferiores, o casi inexistentes, de irritación en relación con los compuestos de fórmula (II) en los que X es halógeno. Además, el procedimiento proporcionado por esta invención evita la manipulación de dichos intermedios puesto que pueden hacerse reaccionar en el propio medio de reacción.

Otra ventaja competitiva es que se evita la formación del derivado 4-cloro de la 2-clorometilpiridina correspondiente que constituye una impureza importante en algunos casos, como por ejemplo en la síntesis del omeprazol.

Un objeto de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de derivados de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general (I).

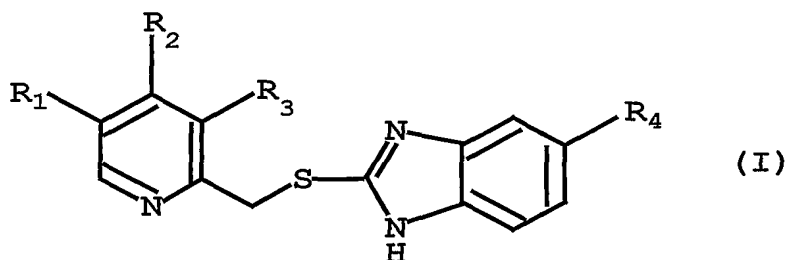
Un objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de derivados de [(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol, a partir de los compuestos de fórmula general (I) obtenidos mediante el procedimiento proporcionado por esta invención.

Un objeto adicional de esta invención lo constituyen unos intermedios formados por reacción del N-óxido de la

metilpiridina correspondiente con el anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico, útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol de fórmula general (I).  
 El procedimiento de obtención de dichos intermedios también constituye un objeto adicional de esta invención.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona un procedimiento, en adelante procedimiento de la invención, para la obtención de derivados de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general (I)



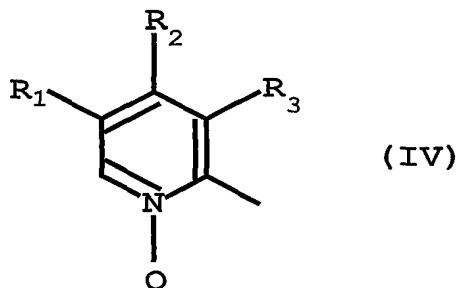
donde

cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, y

R<sub>2</sub> es un grupo nitro, un halógeno, preferentemente cloro, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi halogenado, preferentemente flúor o cloro, de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>8</sub>, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y R<sub>8</sub> representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

que comprende:

a) hacer reaccionar un N-óxido de metilpiridina de fórmula general (IV)

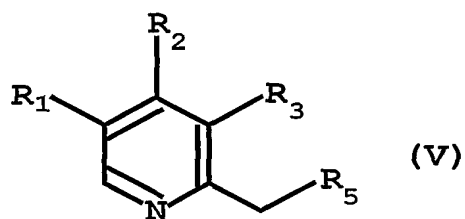


10 donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados previamente mencionados;

con (i) un anhídrido de ácido carboxílico activado de fórmula general  $(R_6CO)_2O$ , donde  $R_6$  es un grupo alquilo halogenado, o (ii) con un anhídrido de ácido sulfónico de fórmula general  $(R_7SO_2)_2O$ , donde  $R_7$  es un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado o un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, en un disolvente orgánico, para dar un intermedio de fórmula

15

20 general (V) o su sal correspondiente



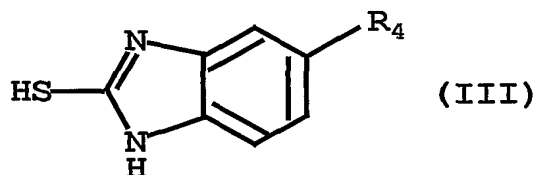
donde

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados previamente mencionados, y

30  $R_5$  es  $OCOR_6$  u  $OSO_2R_7$ , donde  $R_6$  y  $R_7$  tienen los significados previamente mencionados; y



b) hacer reaccionar dicho intermedio de fórmula general (V) con un derivado de 2-mercaptobencimidazol de fórmula general (III)



donde R<sub>4</sub> es el definido previamente,

10 en presencia de una base, en un disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (I).

15 En el sentido utilizado en esta descripción, el término "grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono" significa un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más átomos de flúor en sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetoxi o difluorometoxi. Asimismo,

20 "grupo alcoxi halogenado de 1 a 6 átomos de carbono" significa un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más átomos de halógeno, preferentemente flúor o cloro, en sustitución de uno o más átomos de hidrógeno. Análogamente, "grupo alquilo halogenado"

25 significa un grupo alquilo que contiene uno o más átomos de halógeno, preferentemente flúor, en sustitución de uno o más átomos de hidrógeno.

La etapa a) del procedimiento de la invención se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como un

30 disolvente clorado o un éter, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo ó 1,1,1-tricloroetano, a una temperatura comprendida entre 20°C y

90°C, preferentemente entre 60°C y 84°C. En una realización particular, el anhídrido de ácido carboxílico activado es el anhídrido trifluoroacético, mientras que en otra realización particular, el anhídrido de ácido sulfónico es el anhídrido metansulfónico o el anhídrido toluensulfónico.

El intermedio de fórmula general (V), si se desea, puede aislarse como una sal del ácido correspondiente al anhídrido usado en la reacción, o bien se puede hacer reaccionar en el propio medio de reacción con el derivado de 2-mercaptobencimidazol (III).

La etapa b) del procedimiento de la invención se realiza en un disolvente orgánico, tal como un disolvente clorado, un éter o un alcohol, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,1,1-tricloroetano o metanol, a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C, en presencia de una base, preferentemente trietilamina o metóxido sódico. El compuesto de fórmula general (I) obtenido, si se desea, puede aislarse como un sólido precipitándolo en agua/alcohol, preferentemente un alcohol de cadena corta, o agua/acetona.

El compuesto de fórmula general (I) es útil como intermedio para la síntesis de derivados de [(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol, entre los que se encuentran unos compuestos con actividad terapéutica tales como el omeprazol, el lansoprazol, el rabeprazol y el pantoprazol. Para ello, el grupo tioéter presente en el compuesto de fórmula general (I) se oxida a un grupo sulfóxido por métodos convencionales, por ejemplo, con un agente oxidante, tal como el peróxido de hidrógeno o el percarbonato de sodio en presencia de catalizador de

molibdeno, en un disolvente apropiado. En el caso de partir de un compuesto de fórmula (I) en el que R<sub>2</sub> es un grupo nitro o un halógeno, se realiza la sustitución de dicho grupo nitro o halógeno por el alcoxi correspondiente previamente a la realización de la oxidación.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo, R<sub>2</sub> es nitro, cloro, metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-metoxipropoxi, 3-hidroxipropoxi o 3-cloropropoxi, R<sub>3</sub> es metilo o metoxi, y R<sub>4</sub> es hidrógeno, metoxi o difluorometoxi.

Los compuestos de fórmula (V) constituyen un objeto adicional de esta invención. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción del N-óxido de metilpiridina de fórmula (IV) con un anhídrido de ácido carboxílico activado de fórmula general (R<sub>6</sub>CO)<sub>2</sub>O o con un anhídrido de ácido sulfónico de fórmula general (R<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, donde R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados previamente mencionados, y pueden aislarse, si se desea, como una sal del ácido correspondiente al anhídrido usado en la reacción.

Los compuestos de fórmula (V) son útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [(piridil sustituido)metil] tio]bencimidazol de fórmula general (I).

En una realización particular, el intermedio de fórmula (V) se selecciona del grupo de compuestos de fórmula (V) en los que R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo, R<sub>2</sub> es nitro, cloro, metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-metoxipropoxi, 3-hidroxipropoxi o 3-cloropropoxi, R<sub>3</sub> es metilo o metoxi, y R<sub>5</sub> es trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi. En una realización particular, el compuesto de

fórmula (V) es un compuesto de fórmula (V) en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es nitro, R<sub>3</sub> es metilo y R<sub>5</sub> es trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi. En otra realización particular, el compuesto de fórmula (V) es un  
5 compuesto de fórmula (V) en el que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es nitro, R<sub>3</sub> es metilo y R<sub>5</sub> es trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi. En otra realización particular, el compuesto de fórmula (V) es un compuesto de fórmula (V) en el que  
10 R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es nitro o cloro, R<sub>3</sub> es metoxi y R<sub>5</sub> es trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

#### EJEMPLO 1

##### 2-[[ (3-metil-4-nitro-2-piridil)metil]tio]-1H-bencimidazol

Se disuelven 10 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina en 50 ml de diclorometano y se añaden, gota a gota, 18,7 g de anhídrido trifluoroacético. Acabada la adición, se calienta a reflujo durante 4 horas. Finalizada la reacción, se destila el exceso de anhídrido y se añade el diclorometano necesario para conseguir la  
20 misma relación de disolvente que en la primera etapa. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 12,9 g de trietilamina y 8,9 g de 2-mercaptobencimidazol. Se mantiene a temperatura ambiente hasta finalizar la reacción. Se evapora el disolvente y se añaden 50 ml de  
25 etanol y 40 ml de agua. Se deja en agitación unos 30 minutos y se filtra. Se obtienen 7,8 g (43%) del producto deseado.

**EJEMPLO 2****2-[[ (3-metil-4-nitro-2-piridil)metil]tio]-1H-bencimidazol**

5           Se disuelven 10 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina en 100 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 15,5 g de anhídrido metansulfónico. Se calienta a 60-70°C durante 2 horas. Posteriormente, se añaden 4,5 g de trietilamina y se mantiene a la misma temperatura hasta  
10           finalizar la reacción. Se enfría a 25-30°C y se añaden 13,5 g de trietilamina y 8,9 g de 2-mercaptobencimidazol. Se mantiene a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Acabada la segunda etapa, se destila el disolvente a presión reducida y se añaden 50 ml de etanol y 38 ml de  
15           agua. Se corrige el pH a 10,5-11 con hidróxido sódico y se mantiene, a temperatura ambiente, durante 1 hora. Se filtra y se seca, obteniendo 12,9 g (72%) del producto deseado.

**EJEMPLO 3****Metanosulfonato de 2-mesiloximetil-3-metil-4-nitropiridina**

25           Se disuelven 40 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina en 400 ml de cloroformo y se añaden 82,9 g de anhídrido metansulfónico. Acabada la adición, se calienta a reflujo durante 9 h. Finalizada la reacción, se enfría a 10°C y se filtra el sólido. Se obtienen 76,4  
30           g (94%) del producto deseado.

**EJEMPLO 4****2-[[ (3-metil-4-nitro-2-piridil)metil]tio]-1H-bencimidazol**

Se suspenden 20 g de metanosulfonato de 2-mesiloximetil-3-metil-4-nitropiridina en 200 ml de cloroformo y se enfría a 5-10°C, y se añaden 13,3 g de trietilamina y 8,78 g de 2-mercapto-1*H*-bencimidazol. Se calienta a 20°C durante 3 h y, acabada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida. Se añaden al residuo 50 ml de etanol y 37 ml de agua y se basifica con sosa 25%. Se filtra, se seca y se obtienen 14,4 g (82%) del compuesto deseado.

#### EJEMPLO 5

##### 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]-1*H*-bencimidazol

Se disuelven 2,5 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en 25 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 4,1 g de anhídrido metansulfónico. Se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 3,73 g de trietilamina y 1,7 g de 2-mercaptobencimidazol. Se mantiene a la misma temperatura hasta finalizar la reacción. Se elimina el disolvente destilando a presión reducida y se cristaliza el residuo con etanol/agua (1:1). Se obtienen 1,5 g (38%) del producto deseado.

#### EJEMPLO 6

##### 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]-1*H*-bencimidazol

Se añaden 228 g de 2,2,2-trifluoroetanol sobre una

mezcla de 260 g de carbonato potásico y 342 ml de acetonitrilo. Seguidamente se cargan 114 g de [2-[[[3-metil-4-nitro-2-piridil)metil]tio]-1*H*-bencimidazol] y se calienta a reflujo durante 12-15 horas. Finalizada la reacción se filtra la suspensión y se evapora el disolvente a presión reducida. Se adicionan 137 ml de acetona y 547 ml de agua calentando a reflujo durante 1 hora. Se enfría y se filtra. Se obtienen 116 g (86%) del compuesto deseado.

#### EJEMPLO 7

**2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol**

Se disuelven 10 g de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]tio]-1*H*-bencimidazol en 50 ml de metanol y se añaden 0,3 g de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 10°C, se adicionan poco a poco 3,35 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 15 horas. Finalizada la reacción, se añaden 250 ml de agua y se ajusta el pH de la mezcla a 10 con ácido acético al 10%. Se mantiene en agitación durante 1 hora y se filtra el sólido obtenido, que se lava con agua y se seca en estufa de vacío a 60°C. Se obtienen 9,4 g de lansoprazol (90%).

#### EJEMPLO 8

**2-[[[3,5-dimetil-4-nitro-2-piridil)metil]tio]-5-metoxi-1*H*-bencimidazol**

Se disuelven 10 g de N-óxido de 2,3,5-trimetil-4-

nitropiridina en 100 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 19,1 g de anhídrido metansulfónico. Se calienta a reflujo durante 6 horas. Posteriormente, se enfría a 15-20°C y se añaden 22,3 g de trietilamina y 8,9 g de 2-mercapto-5-metoxibencimidazol. Se mantiene a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Acabada la segunda etapa, se destila el disolvente a presión reducida y se añaden 25 ml de metanol, se calienta a reflujo y se añaden 25 ml de agua. Se enfría a temperatura ambiente y se mantiene durante 2 horas. Se filtra y se seca, obteniendo 14,7 g (78%) del producto deseado.

#### EJEMPLO 9

**2-[[ (3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil]tio]-5-metoxi-1H-bencimidazol**

Se prepara una disolución de 24 g de metóxido sódico en 60 ml de metanol y se adiciona sobre la mezcla de 1,25 g de cloruro de trietilbencilamonio y 25 g de 2-[[ (3,5-dimetil-4-nitro-2-piridil)metil]tio]-5-metoxi-1H-bencimidazol en 40 ml de metanol. Seguidamente, se calienta a reflujo durante 6-10 horas. Finalizada la reacción, se adiciona agua y se extrae el producto en diclorometano. Se evapora el disolvente y se obtienen 10,6 g (89%) del compuesto deseado.

#### EJEMPLO 10

**Metanosulfonato de 2-mesiloximetil-3,5-dimetil-4-nitropiridina**

Se disuelven 50 g de N-óxido de 2,3,5-trimetil-4-



nitropiridina en 250 ml de cloroformo. Se añaden 95,8 g de anhídrido metansulfónico y se calienta a reflujo durante 4 h. Finalizada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y se añaden 75 ml de isopropanol, se enfría a 5°C y se filtra el sólido. Se obtienen 82,4 g (84%) del compuesto deseado.

#### EJEMPLO 11

2-[[ (3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil]tio]-5-metoxi-1H-bencimidazol

Se suspenden 275 g de metanosulfonato de 2-mesiloximetil-3,5-dimetil-4-nitropiridina en una disolución de 83 g de metóxido sódico en 1,37 l de metanol a -10°C. Se añaden 139 g de 2-mercapto-5-metoxi-1H-bencimidazol. Se calienta a 20°C durante 6 h, se añaden 250 g de metóxido sódico y se refluje durante 16 h. Se añade agua y se extrae en diclorometano. Se elimina el disolvente orgánico a presión reducida y se obtiene un aceite que se disuelve en 468 ml de metanol para dar lugar a 648 g (92%) de disolución del producto deseado.

#### EJEMPLO 12

2-[[ (3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol

Se disuelven 30 g de 2-[[ (3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)metil]tio]-5-metoxi-1H-bencimidazol en 150 ml de metanol y se añaden 0,9 g de molibdato amónico. Se enfría a 10°C y se adicionan lentamente 11,7 g de percarbonato

sódico. Se mantiene a aquella temperatura durante 15 horas, tras las cuales se añaden lentamente 450 ml de agua y se ajusta a pH 8,6 con ácido acético del 10%. El sólido formado se filtra y se lava con agua y acetona. Después de secar en estufa de vacío a 30-35°C se obtienen 25,4 g de omeprazol (81%).

### EJEMPLO 13

#### Metanosulfonato de 2-mesiloximetil-3-metoxi-4-nitropiridina

Se disuelven 510 mg de N-óxido de 2-metil-3-metoxi-4-nitropiridina en 5 ml de cloroformo. Se añaden 625 mg de anhídrido metansulfónico y se calienta a reflujo durante 6 h. Se evapora a sequedad a presión reducida y se añade 3 ml de isopropanol. Se enfría a -5°C y se filtra el sólido. Se obtienen 666 mg (67%) del compuesto deseado.

### EJEMPLO 14

#### 5-difluorometoxi-2-[[ (3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]tio]-1H-bencimidazol

Se suspenden 2,0 g de metanosulfonato de 2-mesiloximetil-3-metoxi-4-nitropiridina en una disolución de 0,60 g de metóxido sódico en 10 ml de metanol a 0°C. Se añaden 1,2 g de 5-difluorometoxi-2-mercapto-1H-bencimidazol. Se calienta a 20°C durante 3 h y se añaden 1,80 g de metóxido sódico y se refluje durante 12 h. Se disuelve el residuo en agua, y se extrae con diclorometano. Se añade agua y se neutraliza con ácido

acético. Se evapora a sequedad a presión reducida y se obtienen 1,82 g (67%) del compuesto deseado.

#### EJEMPLO 15

5

#### **Metanosulfonato de 4-cloro-2-mesiloximetil-3-metoxipiridina**

10

Se disuelven 310 mg de N-óxido de 4-cloro-2-metil-3-metoxipiridina en 3,1 ml de cloroformo. Se añaden 625 mg de anhídrido metansulfónico y se calienta a reflujo durante 17 h. Se evapora a sequedad a presión reducida y se añade 1 ml de isopropanol. Se enfría a -5°C y se filtra el sólido. Se obtienen 294 mg (47%) del compuesto deseado.

15

#### EJEMPLO 16

20

#### **2[[ (4-cloro-3-metoxi-2-piridil)metil]tio]-5-difluorometoxi-1H-bencimidazol**

25

Se suspenden 280 mg de metanosulfonato de 4-cloro-2-mesiloximetil-3-metoxipiridina en 1,5 ml de metanol y se enfría a 0°C. Se añaden 0,31 ml de trietilamina y 135 mg de 5-difluorometoxi-2-mercapto-1H-bencimidazol. Se calienta a 20°C durante 5 h y se evapora a sequedad a presión reducida. Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava con bicarbonato sódico al 10% y con ácido acético 2%. Se separa la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 253 mg (81%) del compuesto deseado.

30

**EJEMPLO 17****2-[[ (3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]tio]-5-difluorometoxi-1H-bencimidazol**

5           Se disuelven 200 mg de 2-[[ (4-cloro-3-metoxi-2-piridil)metil]tio]-5-difluorometoxi-1H-bencimidazol en 1 ml de metanol y se añaden 224 mg de metóxido sódico. Se calienta a reflujo durante 24 h. Se enfría a 20 °C, se  
10       añaden 10 ml de cloroformo y se lava con bicarbonato sódico al 10% y con ácido acético 2%. Se separa la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 116 mg (61%) del compuesto deseado.

**EJEMPLO 18****5-difluorometoxi-2-[[ (3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol**

20           Se disuelven 310 mg de 5-difluorometoxi-2-[[ (3,4-dimetoxi-2-piridil)metil]tio]-1H-bencimidazol en 1,5 ml de metanol y se añaden 12 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,11 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma  
25       temperatura durante 4 h. Finalizada la reacción, se añaden 3 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 5 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica, que se lava con 10 ml de agua. Se evapora el disolvente a  
30       presión reducida. Se obtienen 274 mg de pantoprazol (88%).

**EJEMPLO 19****2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil]metil]tio]-1H-bencimidazol**

5

Se suspenden 50,0 g de 2-[[[3-metil-4-nitro-2-piridil]metil]tio]-1H-bencimidazol, 69,0 g de carbonato potásico en 150 ml de 3-metoxi-1-propanol y 50 ml de isopropanol. Se calienta la mezcla a 85°C durante 48 h y se enfría a 20°C. Se añaden 1,5 l de cloroformo y se filtra la suspensión obtenida. Se lavan las aguas madres de cloroformo con agua. Se separa la fase orgánica y se evapora a sequedad a presión reducida. Se obtiene un aceite marrón que se purifica por cromatografía en columna obteniéndose 6,5 g (11%) del compuesto deseado.

10

15

**EJEMPLO 20****2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol**

20

25

30

Se disuelven 2,3 g de 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil]metil]tio]-1H-bencimidazol en 11,5 ml de metanol y se añaden 90 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,87 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 h. Finalizada la reacción, se añaden 22 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 50 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica, que se lava con 100 ml de agua. Se evapora el

disolvente a presión reducida. Se obtienen 2,0 g de rabeprazol (rendimiento: 81%).

#### EJEMPLO 21

5

#### 2-[[[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]tio]-1H-benzimidazol

10

15

20

Se suspenden 20,0 g de 2-[[[3-metil-4-nitro-2-piridil]metil]tio]-1H-benzimidazol y 27,6 g de carbonato potásico en 60 ml de 1,3-propanodiol. Se calienta la mezcla a 60°C durante 29 h y se enfría a 20°C. Se añaden 200 ml de agua, 160 ml de diclorometano y 80 ml de metanol, se separa la fase orgánica y se extrae la acuosa con más diclorometano. Se juntan los extractos orgánicos, se añaden 200 ml de agua y se adiciona sosa 25% hasta pH 14. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces con 100 ml de agua. Se juntan los extractos acuosos y se añade ácido clorhídrico 10% hasta pH 6,5. Se añaden 150 ml de diclorometano y 150 ml de metanol, se separa la fase orgánica. Se evapora a sequedad a presión reducida y se obtienen 6,41 g (29%) del compuesto deseado.

#### EJEMPLO 22

25

#### 2-[[[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol

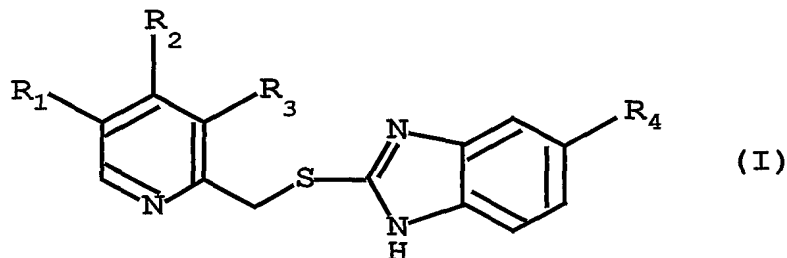
30

Se disuelven 2,2 g de 2-[[[4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metil-2-piridil]metil]tio]-1H-benzimidazol en 11,5 ml de metanol y se añaden 90 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,87 g de percarbonato

5      sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 h. Finalizada la reacción, se añaden 22 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 150 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 2,0 g (86%) del producto deseado.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de derivados  
de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de  
fórmula general (I)



donde

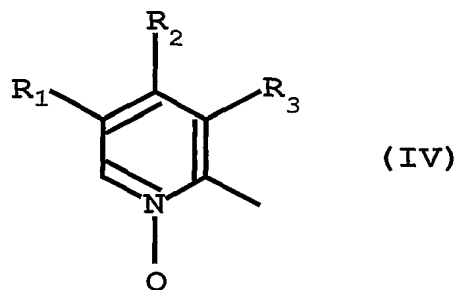
cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientemente entre sí,  
es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de  
carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un  
grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, y

R<sub>2</sub> es un grupo nitro, un halógeno, un grupo alcoxi  
de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi halogenado de  
1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>8</sub>, donde n  
es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos  
inclusive, y R<sub>8</sub> representa hidrógeno o un grupo alquilo  
de 1 a 6 átomos de carbono,

que comprende:

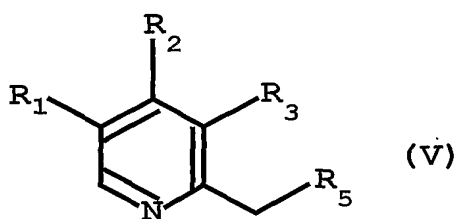
a) hacer reaccionar un N-óxido de metilpiridina de  
fórmula general (IV)





donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados previamente mencionados;

con (i) un anhídrido de ácido carboxílico activado de fórmula general (R<sub>6</sub>CO)<sub>2</sub>O, donde R<sub>6</sub> es un grupo alquilo halogenado, o (ii) con un anhídrido de ácido sulfónico de fórmula general (R<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, donde R<sub>7</sub> es un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado o un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, en un disolvente orgánico, para dar un intermedio de fórmula general (V) o su sal correspondiente



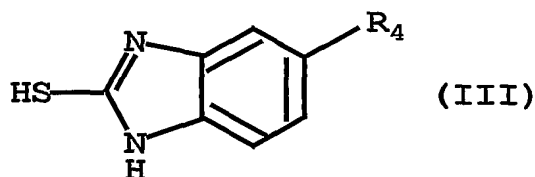
donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados previamente mencionados, y

R<sub>5</sub> es OCOR<sub>6</sub> u OSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, donde R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tienen los significados previamente mencionados; y

b) hacer reaccionar dicho intermedio de fórmula general (V) con un derivado de 2-mercaptobencimidazol de

fórmula general (III)



donde R<sub>4</sub> es el definido previamente,

en presencia de una base, en un disolvente orgánico, para dar el compuesto de fórmula general (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente orgánico utilizado en la etapa a) se selecciona entre un disolvente clorado y un éter.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho disolvente orgánico es diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo ó 1,1,1-tricloroetano.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura en la que se lleva a cabo la etapa a) está comprendida entre 20°C y 90°C.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la temperatura en la que se lleva a cabo la etapa a) está comprendida entre 60°C y 84°C.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho anhídrido de ácido carboxílico activado es el anhídrido trifluoroacético.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el

que dicho anhídrido de ácido sulfónico es el anhídrido metansulfónico o el anhídrido toluensulfónico.

5           8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente orgánico utilizado en la etapa b) se selecciona entre un disolvente clorado, un éter y un alcohol.

10           9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho disolvente orgánico es diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,1,1-tricloroetano o metanol.

15           10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho intermedio de fórmula general (V) se hace reaccionar en el mismo medio de reacción que el utilizado para la realización de la etapa a) con el derivado de 2-mercaptobencimidazol de fórmula general (III).

20           11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho intermedio de fórmula general (V), o su sal correspondiente, se aísla antes de hacerlo reaccionar con el derivado de 2-mercaptobencimidazol de fórmula general (III).

25           12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura en la que se lleva a cabo la etapa b) está comprendida entre 10°C y 40°C.

30           13. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha base es trietilamina o metóxido sódico.

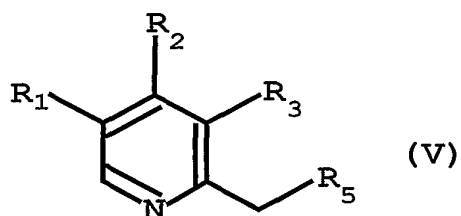
14. Procedimiento según la reivindicación 1, en el

que dicho compuesto de fórmula general (I) se aísla como un sólido por precipitación en agua/alcohol o agua/acetona.

5           15. Un procedimiento para la obtención de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol con actividad terapéutica, que comprende la oxidación del grupo tioéter presente en un derivado de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general  
10           (I), obtenido por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

          16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que dicho derivado de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol es un compuesto de  
15           fórmula general (I) en el que R<sub>2</sub> es un grupo nitro o un halógeno, y dicho procedimiento comprende efectuar la sustitución de dicho grupo nitro o halógeno por el grupo alcoxi correspondiente, para obtener un compuesto de  
20           fórmula general (I) en el que R<sub>2</sub> es un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>8</sub>, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y R<sub>8</sub> representa hidrógeno o un grupo alquilo  
25           de 1 a 6 átomos de carbono, antes de efectuar la oxidación del grupo tio presente en dicho compuesto de fórmula general (I).

          17. Un compuesto de fórmula general (V) y sus  
30           correspondientes sales



5

donde

cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono,

10

R<sub>2</sub> es un grupo nitro, un halógeno, un grupo alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxí halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>8</sub>, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y R<sub>8</sub> representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

15

R<sub>5</sub> es OCOR<sub>6</sub> u OSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, donde R<sub>6</sub> es un grupo alquilo halogenado y R<sub>7</sub> es un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado o un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo.

20

18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno o metilo, R<sub>2</sub> es nitro, cloro, metoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-metoxipropoxi, 3-hidroxipropoxi o 3-cloropropoxi, R<sub>3</sub> es metilo o metoxi, y R<sub>5</sub> es trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi.

25

19. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es nitro, R<sub>3</sub> es metilo y R<sub>5</sub> es trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi.

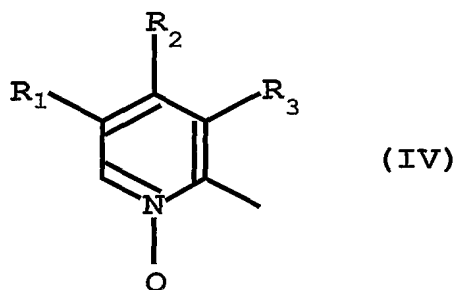
30

20. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es nitro, R<sub>3</sub> es metilo y R<sub>5</sub> es

trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi.

21. Compuesto según la reivindicación 17, en el que  $R_1$  es hidrógeno,  $R_2$  es nitro o cloro,  $R_3$  es metoxi y  $R_5$  es trifluoroacetiloxi, mesiloxi o tosiloxi.

22. Un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general (V), según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, que comprende hacer reaccionar un N-óxido de metilpiridina de fórmula general (IV)



donde

cada uno de  $R_1$  y  $R_3$ , independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y

$R_2$  es un grupo nitro, un halógeno, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo  $-O-(CH_2)_n-OR_8$ , donde  $n$  es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y  $R_8$  representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

con (i) un anhídrido de ácido carboxílico activado de fórmula general  $(R_6CO)_2O$ , donde  $R_6$  es un grupo alquilo halogenado, o (ii) con un anhídrido de ácido sulfónico de fórmula general  $(R_7SO_2)_2O$ , donde  $R_7$  es un grupo alquilo,

un grupo alquilo halogenado o un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, en un disolvente orgánico.

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 01/00143

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> C07D 401/12, C07D 213/61, 213/68

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> C07C, C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y X	ES 2024357 A (CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 16.02.1992, página 2, línea 41-página 3, línea 14, 19-30; página 6, líneas 1-21, 46-55; ejemplo 1; reivindicaciones 2,10,12-15.	1-6, 19-21 17,18,22
Y X	US 4628098 A (A. NOHARA, Y. MAKI) 09.12.1986, columna 1, línea 35-columna 2, línea 68; columna 3, líneas 9-57; columna 4, líneas 25-51.	1-5,7-14 15,16
Y	EP 729957 A (YOSHITOMI PHARM. INDS.) 04.09.1996, página 6, línea 45-página 7, línea 37; página 9, líneas 1-38; página 10, líneas 3-21.	1,7-16
Y A	ES 2026761 A (CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 01.05.1992, reivindicaciones 22,23,31,32,39,47,49-51; ejemplos 21 y 24.	1,8,9,13,15,16 2-7,10-12,14,17-22

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 16 julio 2001 (16.07.01)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional  
24 JUL 2001 24. 07. 01

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.  
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
n° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado E. DÁVILA MURO  
n° de teléfono +34 91 3495545



INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00143

C (Continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	ES 2003658 A (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 01.11.88, página 4, línea 41-página 5, línea 40; página 6, líneas 54-63; página 8, líneas 30-31; ejemplos 4,9,11,16-18,22,24,25.	1,8-15
A	EP 103553 A (HÄSSLE AB) 21.03.1984, página 3, línea 14-página 4, línea 15; página 6, líneas 1-24.	1-22
A	C. Fontenas, E. Bejan, H. Aiet Haddou, G. G. A. Galavoine, "The Boekelheide reaction: trifluoroacetic anhydride a convenient acylating agent". Synth. Commun., 1995, Vol. 25, N° 5, páginas 629-633	1-6, 17-22

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00143

## **Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 1 de la primera hoja)**

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☐ Las reivindicaciones n°s:  
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:  
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:  
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

## **Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 2 de la primera hoja)**

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

INVENCIÓN 1: Reivindicaciones 1 a 14 y 17 a 22 .  
relativas a la obtención de derivados de [[ (piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol e intermedios de síntesis.

INVENCIÓN 2: Reivindicaciones 15 y 16  
relativas a la obtención de derivados de [[ (piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol.

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☒ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s.

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicit nacional n°

PCT/ES 010/00143

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
ES 2024357 A	16.02.1992	US 5292886 A	08.03.1994
US 4628098 A	09.12.1986	GR 851981 A	16.12.1985
		DK 356485 A	17.02.1986
		DK 171340 B	16.09.1996
		JP 61050978 A	13.03.1986
		JP 2044473 B	04.10.1990
		JP 1619190 C	30.09.1991
		EP 174726 A,B	19.03.1986
		ZA 8506117 A	30.04.1986
		HU 39444 A	29.09.1986
		ES 8607288 A	01.11.1986
		PH 20946 A	10.06.1987
		US 4689333 A	25.08.1987
		HU 195210 B	28.04.1988
		AT 42554T T	15.05.1989
		DE 3569736 D	01.06.1989
		CA 1255314 A	06.06.1989
		SU 1507211 A	07.09.1989
		HK 4792 A	17.01.1992
		KR 9202128 B	12.03.1992
		MX 9203043 A	01.07.1992
		SG 103291 G	19.02.1993
		LV 5091 A	10.06.1993
		LT 2118 R	15.08.1993
		IE 58363 B	08.09.1993
		NO 163131 C	24.10.1994
		BG 60415 B	28.02.1995
		LV 5775 A,B	20.12.1996
EP 729957 A	04.09.1996	WO 9511897 A	04.05.1995
		CA 2175235 A	04.05.1995
		US 5504082 A	02.04.1996
		US 5616581 A	01.04.1997
		JP 2819831B2 B	05.11.1998
ES 2026761 A	01.05.1992	EP 484265 A	06.05.1992
ES 2003658 A	01.11.1988	PT 84141 A,B	01.02.1987
		NO 870228 A	21.07.1987
		NO 170931 B	21.09.1992
		NO 170931 C	30.12.1992
		DK 23887 A	21.07.1987
		AU 6762187 A	23.07.1987
		FR 2593178 A,B	24.07.1987
		JP 62181274 A	08.08.1987
		ZA 8700343 A	26.08.1987
		CN 87100363 A	02.09.1987
		CN 1016060 B	01.04.1992
		EP 234980 A,B	02.09.1987
		BR 8700191 A	08.12.1987
		DE 234980 T	25.02.1988
		HU 44781 A	28.04.1988
		DD 259401 A	24.08.1988
		YU 6087 A	31.08.1988
		US 4791114 A	13.12.1988
		GR 88300076 T	16.12.1988
		HU 197566 B	28.04.1989
		KR 8902291 B	28.06.1989
		AU 587680 B	24.08.1989
		SU 1586513 A	15.08.1990
		ZA 8904558 A	24.12.1991
		CA 1296336 A	25.02.1992
		AT 80625 T	15.10.1992

**INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
informacion relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 010/00143

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 103553 A	21.03.1984	DE 3781703 D	22.10.1992
		DE 3781703 T	18.02.1993
		GR 3006109 T	21.06.1993
EP 103553 A	21.03.1984	PT 77249 A,B	01.09.1983
		NO 832794 A	27.02.1984
		NO 164093 B	21.05.1990
		NO 164093 C	29.08.1990
		FI 833047 A	27.02.1984
		FI 79701 B	31.10.1989
		FI 79701 C	12.02.1990
		DK 381583 A	27.02.1984
		AU 1710183 A	01.03.1984
		GB 2126226 A,B	21.03.1984
		JP 59059662 A	05.04.1984
		JP 63053987 B	26.10.1988
		JP 15922529 C	14.12.1990
		ZA 8305143 A	25.04.1984
		ES 8404993 A	01.09.1984
		DE 103553 T	27.09.1984
		GR 79374 A	22.10.1984
		PH 17786 A	13.12.1984
		OA 7498 A	31.03.1985
		US 4544750 A	01.10.1985
		NZ 204959 A	13.12.1985
		DD 233126 A	19.02.1986
		HK 19486 A	27.03.1986
		CY 1328 A	27.06.1986
		HU 189738 B	28.07.1986
		US 4620008 A	28.10.1986
		MY 50386 A	31.12.1986
		IL 69175 A	30.01.1987
		AU 560028 B	26.03.1987
		KR 8800091 B	23.02.1988
		CA 1234118 A	15.03.1988
		AT 40884 T	15.03.1989
		DE 3379222 D	30.03.1989
		IE 55865 B	30.01.1991